# Gezondheidsklachten bij luchtvaartmedewerkers in relatie tot de luchtkwaliteit van cockpit en cabine.

**Rapport van een onderzoek in opdracht van de Inspectie voor Leefomgeving en Transport van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu.**

**Dr. T.M.Pal**
**Klinisch arbeidsgeneeskundige**
**Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB)/ Polikliniek Mens en Arbeid (PMA)**
**30 November 2014**

**Samenvatting**

Op verzoek van de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu is door het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) onderzoek verricht bij vijf luchtvaartmedewerkers, die zich bij de Inspectie hebben gemeld met gezondheidsklachten die zij in verband brengen met de luchtkwaliteit in het vliegtuig.

Het doel van dit onderzoek is na te gaan of er een relatie gelegd kan worden tussen hun klachten en beroepsmatige blootstelling met in het bijzonder aandacht voor neuropsychologische klachten in relatie tot blootstelling aan TCP (Tricresylfosfaat).

Daartoe zijn de gegevens van reeds elders en recent verrichte medische onderzoeken van deze luchtvaartmedewerkers bestudeerd. Zij zijn aangevuld met het opnieuw in kaart brengen van de medische-en arbeidsanamnese en er is uitgebreid neuropsychologisch onderzoek verricht tenzij dit recent al eerder was gebeurd.

De vijf medewerkers rapporteerden naast cognitieve klachten zoals geheugen en concentratie problemen, een breed scala aan lichamelijke en psychomentale klachten. Het optreden van buikklachten is daarbij in het bijzonder gerelateerd aan de aanwezigheid in het vliegtuig.

Bij geen van allen zijn objectieve afwijkingen vastgesteld. In het bijzonder waren er bij neuropsychologisch onderzoek geen aanwijzingen voor een cognitieve functiestoornis.

Wel zijn bij twee, bij elders verricht onderzoek, verhoogde spiegels van antilichamen gericht tegen een aantal herseneiwitten gevonden.

De resultaten worden besproken aan de hand van het stappenplan voor de diagnostiek van beroepsziekten. Hierbij worden de bevindingen van recent gepubliceerd onderzoek bij luchtvaartmedewerkers en gegevens uit de literatuur over het niveau van de blootstelling betrokken.

Dit leidt tot de conclusie dat er bij deze onderzochte groep luchtvaartmedewerkers onvoldoende bewijs is om te kunnen spreken van een beroepsziekte veroorzaakt door blootstelling aan contaminanten en dan in het bijzonder TCP in de lucht van de cockpit en cabine.

Wel werden bij vier van hen aanwijzingen gevonden voor genetisch bepaalde verhoogde gevoeligheid voor blootstelling aan TCP.

Er bestaat nog onduidelijkheid over het werkingsmechanisme en mate van toxiciteit van de verschillende TCP-isomeren en dan in het bijzonder de concentraties waarbij schadelijke effecten kunnen optreden. Op basis van tot nu toe verricht onderzoek kan een verhoogd risico op neurotoxische schade dan ook niet worden uitgesloten.

Naast het verkrijgen van betere informatie over de neurotoxiciteit, en het aangeven van waarden voor veilige blootstelling van de verschillende TCP isomeren, is het van belang dat prospectief epidemiologisch onderzoek wordt verricht. Hierbij dienen bij luchtvaartmedewerkers longitudinaal zowel gegevens van de blootstelling als van gezondheidseffecten verzameld te worden. Opzet en uitvoering van zo’n onderzoek zal internationale samenwerking vereisen.

**Gezondheidsklachten bij luchtvaartmedewerkers in relatie tot de luchtkwaliteit van cockpit en cabine.**

## Inleiding

Op verzoek van de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) Luchtvaart is door de Polikliniek Mens en Arbeid van het NCvB onderzoek verricht bij een aantal luchtvaartmedewerkers, die zich bij de Inspectie hebben gemeld met gezondheidsklachten die zij in verband brengen met de luchtkwaliteit in de vliegtuigen (cockpit, cabine). De ILT neemt hun klachten serieus en heeft vervolgens aan het NCvB de vraag voorgelegd na te gaan of er bij deze medewerkers een relatie gelegd kan worden tussen hun klachten en beroepsmatige blootstelling. In het bijzonder dient daarbij aandacht besteed te worden aan neuropsychologische klachten in relatie tot blootstelling aan TCP.

## Achtergrond

De afgelopen decennia is er bezorgdheid ontstaan over een mogelijke relatie tussen blootstelling aan oliedampen in de lucht, die gebruikt wordt voor de luchtverversing in het vliegtuig, en het optreden van gezondheidsklachten. Deze bleed-air is ongefilterde buitenlucht, die via de motoren binnenkomt, vervolgens wordt gecomprimeerd en opgewarmd, waarna het deel dat wordt gebruikt voor de luchtverversing in het vliegtuig weer wordt afgekoeld. Bleed-air kan stoffen uit de motorolie en hydraulische olie bevatten door mechanische defecten aan afsluitingen of door te vol gieten van de reservoirs tijdens het onderhoud. Verder kan zij tijdens grondoperaties vervuild raken met uitlaatgassen van naburige vliegtuigen of producten van de-icing. Blootstelling aan gecontamineerde bleed-air doet zich in het bijzonder voor tijdens een fume event, waarbij sprake is van een sterk geurende al dan niet zichtbare rookwolk in de cockpit en cabine.
De combinatie van gezondheidsklachten, die men herleidt tot blootstelling aan verontreiniging in de bleed-air, wordt in de literatuur omschreven met de term “Aerotoxic Syndrome”. Het gaat hierbij om een serie aspecifieke symptomen zoals irritatie verschijnselen van slijmvliezen en luchtwegen, hoofdpijn, misselijkheid, evenwichtsklachten, moeheid, aandachts-en geheugenproblemen. De cognitieve klachten baren de patiënten de meeste zorgen, omdat zij daardoor niet meer goed in staat zijn om hun werk naar behoren te verrichten.(1)
In de literatuur en media brengt men het ontstaan van de klachten in verband met blootstelling aan Tricresylfosfaat (TCP) aanwezig in de motorolie van het vliegtuig. TCP behoort tot de organofosfaatesters en wordt toegepast vanwege anticorrosieve, brandvertragende en goed geleidende eigenschappen. Diverse organofosfaatesters waaronder ook TCP, en dan in het bijzonder ToCP, zijn neurotoxisch.
In Nederland heeft het onderwerp de nodige aandacht gekregen via uitzendingen van Zembla in 2010 en 2013 en een rechtszaak aangespannen door een verkeersvlieger. Naar aanleiding van het vonnis heeft de werkgever TNO onderzoek laten verrichten naar de concentratie aan TCP’s in de cockpitlucht tijdens normale operationele condities van haar Boeing 737’s. (2)
In het kader van REACH en in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Milieu buigt het RIVM zich momenteel over de TCP’s en de stellen eisen over de aanlevering van toxiciteitsgegevens door de producenten.
Of er daadwerkelijk sprake is van een nieuw risico i.c. een nieuwe beroepsziekte, is echter nog onvoldoende duidelijk. Het brede scala aan gerapporteerde aspecifieke gezondheidsklachten zonder

objectieve somatische afwijkingen, maakt dat het lastig is om tot een goede case definitie te komen. Het tot nu toe verrichtte onderzoek naar de blootstelling aan TCP geeft daarnaast nog onvoldoende aanwijzingen dat deze hoog genoeg is om tot gezondheidseffecten te leiden. (2,3,4,5,6,7,8,9). Echter vergelijkend onderzoek van luchtvaartmedewerkers met klachten met een niet blootgestelde controlegroep naar de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen een aantal herseneiwitten (9) en bevindingen bij MRI onderzoek (10) geven voeding aan de veronderstelling dat er toch sprake zou kunnen zijn van neurotoxische schade door beroepsmatige blootstelling.

In reactie op de aanhoudende stroom publicaties over gezondheidsklachten die werden toegeschreven aan gecontamineerde lucht in vliegtuigen, werd in 2007 in Australië een Expert Panel on Aircraft Air Quality (11)  samengesteld met vertegenwoordigers uit een groot aantal disciplines. Het Expert Panel (zie kader) komt na weging van de aangedragen onderzoeksgegevens tot de conclusie dat er onvoldoende bewijs is  voor het leggen van een causaal verband tussen een breed scala aan gerapporteerde chronische gezondheidsklachten en acute dan wel chronische lage blootstelling aan contaminanten in bleed-air en in het bijzonder blootstelling aan hierin aanwezige neurotoxische organofosfaten.

*Rapport Expert Panel on Aircraft Quality Australië*

Het Panel samengesteld uit vertegenwoordigers van een groot aantal disciplines heeft zich gebogen over de beantwoording van een hele serie vragen rond potentiële blootstelling (aard, niveau, effecten), fume events en de acute en chronische gezondheidsklachten die het gevolg van deze blootstelling zouden zijn. Zij deed dit aan de hand van bestudering en weging van aangedragen evidence uit de literatuur en haar toegezonden rapporten, waaronder die van de Global Cabin Air Quality Executive (CGAQE).

Na weging van de beschikbare informatie stelt het Panel in haar in 2010 uitgebrachte rapport dat fume events zeker acute gezondheidsklachten kunnen veroorzaken. Er is echter naar haar mening onvoldoende bewijs voor het leggen van een causaal verband tussen een breed scala aan gerapporteerde chronische gezondheidsklachten en acute dan wel chronische lage blootstelling aan contaminanten in bleed-air en in het bijzonder blootstelling aan hierin aanwezige neurotoxische organofosfaten. Het tekortschietende bewijs heeft enerzijds te maken met onvoldoende aanwijzingen voor de aanwezigheid van blootstelling die hoog genoeg is om tot effecten te leiden, anderzijds met de tekortschietende kwaliteit van het verrichte epidemiologische onderzoek en beschreven patiënten series. In de gerapporteerde chronische klachten ziet het panel een duidelijke overlap met andere syndromen van somatisch onverklaarde lichamelijke klachten (SOLK) zoals het chronisch vermoeidheid syndroom (CVS) en multiple chemische overgevoeligheid (MCS).

Het GCAQE maakt zich sterk voor de erkenning van het Aerotoxic Syndrome. In April 2014 vond nog een meeting van de GCAQE plaats in Londen met een serie voordrachten die zich in het bijzonder richtten op de neurotoxische effecten van de blootstelling. Uit verschillende voordrachten klonk de overtuiging door dat men blootstelling aan TCP verantwoordelijk houdt voor het ontstaan van de klachten.

Uit bovenstaande achtergrondinformatie kan men afleiden dat het met de beschikbare gegevens op dit moment buitengewoon lastig is om zeker in individuele gevallen bij luchtvaartmedewerkers tot een uitspraak te komen over een causaal verband tussen de klachten en beroepmatige blootstelling. Het onderzoek dat het NCvB/PMA in 2014 heeft verricht op verzoek van ILT heeft uiteindelijk slechts

betrekking op 5 luchtvaartmedewerkers. Het betreft een combinatie van dossieronderzoek van reeds eerder verrichte medische onderzoeken aangevuld met eigen waarnemingen en onderzoek.

## Opbouw van het rapport

Na een korte toelichting op de wijze van onderzoek worden de bevindingen bij de onderzochte groep luchtvaartmedewerkers samengevat en op groepsniveau weergegeven om te voorkomen dat zij tot afzonderlijke personen herleid kunnen worden.
Vervolgens worden de resultaten besproken aan de hand van het stappenplan voor de diagnostiek van beroepsziekten.(zie kader) Hierbij zullen de bevindingen van een recente pilotstudie uitgevoerd bij het Medisch Spectrum Twente (MST) (12) en elders verricht onderzoek betrokken worden.
Nadat dit heeft geleid tot het trekken van conclusies bij de onderzochte groep medewerkers, wordt afgesloten met een aantal slotopmerkingen over de duiding van het veronderstelde verband en een aanbeveling.

**Stappenplan voor de diagnostiek van beroepsziekten (13).**
*Stap 1. Vaststellen van de gezondheidsschade*: Wat is de klinische diagnose?
De aard van de aandoening moet worden vastgesteld en waar mogelijk geobjectiveerd.
*Stap 2. Vaststellen van de relatie met het werk*: Is de relatie tussen beroepsmatige blootstelling en de vastgestelde aandoening mogelijk?
Nagegaan moet worden welke relatie mogelijk is tussen de vastgestelde aandoening en het werk. Daartoe zijn gegevens uit de literatuur en gegevens over de beroepsmatige blootstelling van belang.
*Stap 3. Vaststellen van de aard en het niveau van de oorzakelijke blootstelling*: Is een oorzakelijk verband met de blootstelling hier waarschijnlijk?
Gegevens verkregen met een systematische arbeidsanamnese waar mogelijk aangevuld met meetgegevens van uitwendige en inwendige blootstelling kunnen inzicht in de aard en het niveau van recente en historische blootstelling
*Stap 4. Andere verklaringen overwegen*
Deze kunnen betrekking hebben op zowel de vastgestelde klinische diagnose als de relatie met de blootstelling. Het gaat dus om differentiaal diagnostische overwegingen, de rol van blootstelling buiten het werk en de betekenis van verhoogde gevoeligheid voor het krijgen van de aandoening.
*Stap 5. Concluderen en rapporteren*
Met betrekking tot het causale verband gaat het dan om termen als waarschijnlijk, mogelijk of onwaarschijnlijk.

## Opzet en resultaten medisch onderzoek

*Beschikbare gegevens*

Bij ILT hebben zich 6 personen gemeld voor nader onderzoek. Twee van hen hebben zich nadien teruggetrokken, maar omdat we van één van hen wel de beschikking hadden over de resultaten van medische onderzoeken, die in het kader van zijn klachten waren verricht, worden zij in het totaaloverzicht wel meegenomen nadat hiervoor toestemming was verkregen.

Bij vier van hen is door de klinisch arbeidsgeneeskundige van de PMA/NCvB een uitgebreide medische anamnese en arbeidsanamnese afgenomen. Hierna is bij drie van hen uitgebreid neuropsychologisch onderzoek (NPO) verricht. Bij de vierde was dit recent elders uitgevoerd. Het betreffende rapport is opgevraagd en de resultaten van dit onderzoek zijn meegenomen. Allen waren naar aanleiding van hun klachten betrekkelijk recent gezien door een neuroloog . Gelet op diens bevindingen werd het niet nodig geacht om opnieuw een neurologisch consult aan te vragen. De bevindingen van het NPO samen met de geuite klachten waren aanleiding om bij één van de onderzochte personen een MRI te laten maken.

De medische gegevens die ons verder zijn toegezonden van deze groep van 5 personen, geven ons inzage in de resultaten van genetisch onderzoek (n=4), onderzoek volgens Abou Donia (9) naar de aanwezigheid en niveau van antilichamen in het bloed gericht tegen een aantal herseneiwitten (n=2) en een bepaling van het butyrylcholinesterase (BChE) gehalte na een vlucht (n=1).

*Gezondheidsklachten*

- *Cognitieve klachten* worden door allen gerapporteerd, bestaande uit klachten over het geheugen (vergeetachtig, verminderde woordvinding) en aandacht/concentratie met het gevoel minder goed te kunnen multi-tasken. Deze klachten bestonden doorgaans al een paar jaar. Na stoppen met vliegen zag men herstel (n=3).
- *Psycho-mentale klachten* zoals toegenomen prikkelbaarheid, onrust, stemmingswisselingen, veelal in combinatie met slaapproblemen hebben zich bij allen (n=5) de afgelopen paar jaar voorgedaan, maar worden nu niet meer als zodanig ervaren.
- *Vermoeidheidsklachten* hebben allen (n=5) de afgelopen jaren ervaren, maar ze worden daar momenteel niet door gehinderd.
- *Buikklachten* zoals buikkrampen, opgeblazen gevoel, winderigheid, soms met diarree worden door allen (n=5)gerapporteerd, maar de meesten(n=4) hadden hier in het verleden of zelfs als kind ook regelmatig last van. Bij hen waren deze klachten geduid als een uiting van een spastisch colon of prikkelbaar darmsyndroom (IBS). Twee van hen hadden al langer de ervaring dat ze meer buikklachten kregen tijdens vliegen of werken in de nachtelijke uren. Misselijkheid en overgeven tijdens vliegen deed zich bij twee van hen met een zekere regelmaat voor.
- *Toegenomen gevoeligheid voor geurprikkels* wordt door twee gerapporteerd. Men kreeg dan hoofdpijn of een benauwd geïrriteerd gevoel.
- *Overige klachten:* Duizeligheid en hartritmestoornissen die als uiting van vegetatieve dysregulatie gezien kunnen worden, worden door twee gerapporteerd. Verder kunnen nog genoemd worden: spierpijn en gewrichtsklachten (n=2),trillingen/spierkrampen (n=2), tintelingen (n=1),griepgevoel (n=2). Klachten die zouden kunnen wijzen op een neuropathie zoals krachtsverlies en/of sensibiliteitsstoornis werden niet aangegeven.

*Tijdsrelatie klachten en vliegen*
Vooral het optreden of verergeren van de buikklachten liet een directe tijdsrelatie met het vliegen zien. Dat was ook het geval bij een aantal andere klachten zoals duizeligheid, hoofdpijn, hartritmestoornis en tintelingen maar minder duidelijk bij de cognitieve klachten. Alle klachten zijn afgenomen na stoppen met vliegen.

*Arbeidsanamnese*
Het aantal vlieguren varieerde van 1800 tot 15.800, waarvan het overgrote deel in een BA 737. Het begin van de klachten varieerde van 3 tot bijna 15 jaar na aanvang van het vliegen.
Fume events met zichtbare rook/damp in cockpit/cabine hebben geen van allen meegemaakt, maar men heeft wel momenten met een versterkte geur ervaren. Wel heeft één persoon te maken gehad met een olie-incident door te veel toegevoegde hydraulische olie, die verantwoordelijk bleek voor een sterke olielucht in de cockpit en een ander heeft een cockpit moeten inspecteren na een fume event.
Allen hebben zich met hun klachten ziek gemeld en vier van hen zijn inmiddels gestopt met vliegen.

*Neurologisch onderzoek*
*Oriënterend:* Bij geen van de onderzochten werden afwijkingen bij oriënterend neurologisch onderzoek gevonden.
*Aanvullend:* Aanvullend onderzoek (EEG, KNF, MRI) vond in wisselende mate en niet bij iedereen plaats. Waar dit wel gebeurde werden geen afwijkingen gevonden behoudens eenmaal een gestoorde test van het evenwichtsorgaan (posturografie).

*Onderzoek internist*
Drie personen zijn gezien door een internist in verband met hun buikklachten. Objectieve afwijkingen werden niet gevonden en de klachten werden geduid als passend bij het prikkelbare darmsyndroom (IBS). Ook een geconsulteerde reumatoloog kon bij één van hen geen afwijkingen vinden, die zouden kunnen duiden op een auto-immuun aandoening.

*Klinisch chemisch onderzoek*
Behoudens een licht verhoogde TSH spiegel bij één van de onderzochten, werden bij oriënterend klinisch chemisch(electrolyten, lever-nierfunctie, vit B1, B12,foliumzuur,TSH) en hematologisch onderzoek (Hb, Ht, MCV, leucocyten)  geen afwijkingen gevonden.

*Genetisch onderzoek*
Bij vier personen is onderzoek verricht naar de aanwezigheid van genetische polymorfismen die tot een verhoogde gevoeligheid voor organofosfaten kunnen leiden. Bij één van hen was er sprake van een polymorfisme dat geassocieerd is met een toegenomen activiteit van de toxificatiestap (CYP 450) in combinatie met een polymorfisme dat geassocieerd is met een vertraagde detoxificatie (PON1). Bij de andere drie was alleen sprake van de aanwezigheid van het polymorfisme geassocieerd met vertraagde detoxificatie.

*Onderzoek naar aanwezigheid antilichamen tegen herseneiwitten*
Dit onderzoek is bij twee luchtvaartmedewerkers verricht, waarbij in het ene geval gesproken werd over verhoogde spiegels tegen Tau eiwitten, MPP, MAP-2 en GFAP en bij de andere waren die tegen NFP, MPP, MAP-2, GFAP verhoogd maar niet tegen de Tau eiwitten.

*Butyrylcholinesterase (BChE)*
Bij één medewerker is na een vlucht de BChE activiteit bepaald. Deze bedroeg 1189 bij een aangegeven referentiewaarde van 2300. Dit zou kunnen duiden op remming van de activiteit van dit enzym die kan ontstaan na organofosfaatblootstelling.

*Neuropsychologisch onderzoek (NPO)*
Van vier personen zijn gegevens beschikbaar van een uitgebreid NPO. Allen werkten gemotiveerd mee met het neuropsychologisch onderzoek en hebben zich goed ingezet tijdens het testonderzoek, waardoor de testresultaten als een betrouwbare indicatie van het functioneren worden gezien. De testresultaten zijn vergeleken met een passende normgroep; de testresultaten zijn dus gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en opleidingsniveau. Bij twee van hen is het intellectuele niveau lager dan op voorhand geschat werd op basis van het opleidingsniveau. Zij scoorden bij een aantal (reproductie) geheugentaken ook op gemiddeld tot laaggemiddeld niveau, evenals op de snelheid van informatieverwerking en op volgehouden aandachtprestaties. De selectieve en verdeelde aandacht scoort bij hen gemiddeld. De overige twee scoorden op de diverse testen op gemiddeld tot hooggemiddeld niveau uitgezonderd een laaggemiddelde snelheid van werken bij één testonderdeel en aantal correcte reacties bij oplopende tempodruk bij één van hen.
Echter bij geen van de vier waren er aanwijzingen voor een functiestoornis.
Er werden verder geen aanwijzingen voor psychopathologie gevonden.
Elders uitgevoerd oriënterend neuropsychologisch onderzoek met de NES test had bij degene die niet door ons uitgebreid is getest geen afwijkingen laten zien

## Bespreking aan de hand van het stappenplan voor de diagnostiek van beroepsziekten

***Stap 1.Vaststellen van de Gezondheidsschade***

*Subjectieve Klachten*

De onderzochte medewerkers rapporteerden een breed scala aan aspecifieke klachten: cognitief, psychomentaal, maag-darm, vegetatief. De buikklachten laten vooral een directe tijdsrelatie met werken zien, maar vier van hen waren al voordat ze luchtvaartmedewerker werden, bekend met IBS resp. spastisch colon. Alle klachten zijn afgenomen na stoppen met werken.

Uit de studie van de Graaf (12) en overige beschrijvingen (11,14,15) van het klachtenpatroon bij luchtvaartmedewerkers komt een vergelijkbaar beeld naar voren, zij het dat er bij onze groep geen nadrukkelijke vermeldingen waren van acute irritatieve klachten. Dat zou te maken kunnen hebben met het ontbreken van duidelijke fume events.

*Objectieve (functie) afwijkingen*

- *NPO*

Bij rapporteren van cognitieve klachten is het NPO een belangrijk functieonderzoek. In onze groep vonden we geen aanwijzingen voor een cognitieve functiestoornis, maar wel bij een tweetal op een aantal testen lager dan verwachte scores.

Het NPO is verricht nadat men meerdere maanden niet meer zijn/haar werk had verricht. Eventueel optredende acute en reversibele effecten op de cognitieve functies kunnen dan gemist zijn. Verder was ook geen vergelijking mogelijk met NPO onderzoek verricht voor aanvang van de blootstelling. Daarmee zou men wellicht aanwijzingen hebben kunnen krijgen over de aanwezigheid van een versnelde afname van cognitieve functies.

In de studie van de Graaf(12) met de NES-batterij werden slechtere scores op aandacht en reactietijden dan op geheugen gezien waarbij die van de laatste juist bovengemiddeld was. Slechts eenmaal zagen zij bij door hen onderzochte personen een afwijkende waarde.

In een onderzoek bij een geselecteerde groep piloten (n=27) met klachten, die een aantal in verband brachten met werkgerelateerde blootstelling, zag Ross (14) lagere scores dan verwacht op executieve taken, snelheid van informatieverwerking en geheugentaken. Correlatie met aantal vlieguren verdween na correctie voor de leeftijd als confounder.

Reneman et al (10) zagen in hun onderzoek een significant hoger aantal afwijkende testen bij 12 luchtvaartmedewerkers met klachten vergeleken met een op leeftijd, geslacht en IQ gematchte controle groep.

- *Klinisch neurofysiologisch onderzoek*

Blootstelling aan organofosfaten kan leiden tot een neuropathie van het uitgestelde type (OPIDN).(1) Bij geen van de door ons onderzochte personen waren daar anamnestisch en bij lichamelijk onderzoek aanwijzingen voor. Bij hen is geen neurofysiologisch onderzoek verricht. In het onderzoek van de Graaf (12) zag men geen afwijkingen in de zenuwgeleiding noch aanwijzingen voor afwijkend functioneren van het autonome zenuwstelsel.

- *Beeldvormend onderzoek*

Door Reneman et al (submitted)(10) is MRI onderzoek verricht bij een groep van 12 luchtvaartmedewerkers met cognitieve klachten en een op leeftijd, geslacht en IQ gematchte controlegroep met een beperkt aantal vlieguren. Naast de cognitieve klachten bleek de groep

luchtvaartmedewerkers ook een significant hogere score op depressieve symptomen te vertonen. De MRI liet bij de luchtvaartmedewerkers significant vaker in bepaalde gebieden witte stof aantasting zien en er was sprake van abnormale hersenactivatie op de functionele MRI bij een executieve functietaak. Binnen deze groep bestond een correlatie tussen het aantal afwijkende testen bij het NPO en aantasting van de witte stof. Niet duidelijk is of er ook een relatie was tussen het aantal vlieguren en de gevonden afwijkingen. Dat zou wellicht inzicht kunnen verschaffen in een dosis-response relatie met de blootstelling in het werk. De bevindingen uit dit onderzoek laten het niet toe om op individueel niveau een uitspraak te doen over een verband tussen gevonden afwijkingen en werkgerelateerde blootstelling. Dat was de reden om bij de door ons onderzochte groep alleen MRI onderzoek te laten verrichten ter uitsluiting van andere pathologie.

- *Antilichamen tegen herseneiwitten*

Het onderzoek op deze antilichamen is bij twee personen van onze groep verricht, waarbij bij de ene patiënt gesproken werd over verhoogde spiegels tegen Tau eiwitten, MPP,MAP-2 en GFAP en bij de andere waren die tegen NFP, MPP, MAP-2, GFAP verhoogd maar niet tegen de Tau eiwitten. Bij beiden waren er bij het NPO geen opmerkelijke afwijkingen.
Het aantal vlieguren bedroeg bij de één meer dan 10.000 terwijl de ander nog maar een paar jaar werkzaam was en op 3500 vlieguren uitkomt.
Beschadiging (toxisch, traumatisch) van het hersenweefsel kan zich reflecteren in verhoogde spiegels van antilichamen in het serum tegen eiwitten van het centrale zenuwstelsel, die normaliter niet aan het immuunsysteem gepresenteerd worden (17,18,19).
Dit is vastgesteld in zowel dierexperimenteel als humaan onderzoek na blootstelling aan een aantal neurotoxische metalen zoals lood, kwik en aluminium (19,20) en ook na blootstelling aan organofosfaten (21). Bepaling van de spiegels tegen deze eiwitten zou daarmee gezien kunnen worden als biologische effectmerker. In hoeverre er ook een directe correlatie tussen de hoogte van de spiegels en mate van verminderd cognitief functioneren is, lijkt nog onvoldoende onderzocht.
Abou-Donia et al (9) zagen in hun onderzoek bij 34 luchtvaartmedewerkers met (werkgerelateerde) klachten verhoogde spiegels tegen een aantal van deze eiwitten uit een panel van 7, bij vergelijking met sera van 12 gezonde controles. Bij één piloot werden de spiegels gemeten voor en na een vlucht waarbij zijn klachten toenamen. Na de vlucht trad een stijging op met daling bij de bepaling een jaar na stoppen met vliegen. De onderzoekers vermelden geen gegevens over een relatie met cognitief functioneren.

***Conclusie stap 1***

De onderzochte luchtvaartmedewerkers rapporteren een breed scala aan aspecifieke gezondheidsklachten, waarvan een aantal een tijdsrelatie met vliegen laten zien. Dat wil zeggen dat zij al kort na het begin van de vlucht optreden en na beëindiging van de vlucht afnemen. De wat meer chronische cognitieve klachten blijken zich na stoppen met vliegen geleidelijk aan te herstellen. Bij aanvullend onderzoek zijn bij deze luchtvaartmedewerkers geen aanwijzingen gevonden voor objectieve afwijkingen. In het bijzonder zijn bij neuropsychologisch onderzoek (NPO) geen functiestoornissen waargenomen. Wel vielen de scores op bepaalde testen wat lager uit dan men bij deze beroepsgroep op voorhand verwacht zou hebben. Bij geen van de onderzochte medewerkers kan dus gesproken worden van een objectiveerbare aandoening, maar de mogelijkheid bestaat dat aanwezigheid van antilichamen tegen een aantal herseneiwitten duidt op een biologisch effect van neurotoxische blootstelling

***Stap 2. Vaststellen relatie met werk***
Van een groot aantal stoffen is bekend dat zij na incidenteel hoge en chronische blootstelling neurotoxische verschijnselen kunnen veroorzaken, die zich uiten via cognitieve en gedragsmatige veranderingen. Van de potentiële contaminanten in de bleed-air kunnen in dat verband TCP, CO en bepaalde vluchtige organische verbindingen genoemd worden. Hersenbeschadiging door organofosfaten is gezien na incidenteel hoge blootstelling, maar er zijn nog onvoldoende aanwijzingen voor een verband met chronische lage blootstelling (11,22,23).
In een cohortstudie bij medewerkers (n=614) in de wijnbouw zag men echter wel een associatie tussen cumulatieve blootstelling aan organofosfaat bevattende insecticiden en de resultaten van cognitieve testen en verdere verslechtering na 4 jaar follow-up. (24). De geschatte gemiddelde cumulatieve blootstelling aan organofosfaathoudende insecticiden varieerde tussen de 27 en 271 mg.
Er zijn geen prospectieve studies waarin men bij luchtvaartmedewerkers en een controlegroep heeft gekeken naar longitudinale veranderingen van de resultaten van een NPO.
Cognitieve effecten door CO of vluchtige organische verbindingen treden ook pas op na relatief hoge blootstelling.

***Conclusie stap 2***
In bleed-air kan contaminatie optreden met potentieel neurotoxische verbindingen. Neurotoxische effecten treden bij deze contaminanten over het algemeen pas op na forse incidentele en herhaalde blootstelling aan doorgaans hogere concentraties.

***Stap 3. Vaststellen van de aard en het niveau van de blootstelling***
De arbeidsanamnese geeft inzicht in een mogelijke expositieduur via het aantal uren dat men gevlogen heeft en aanwezigheid van accidentele blootstelling via fume events. De opgave van het aantal vlieguren bij onze groep medewerkers toont een grote spreiding, waarbij verder opvalt dat het begin van de klachten in relatie tot dit aantal uren ook duidelijk varieert. Geen van hen had een fume event meegemaakt met zichtbare rook in cockpit of cabine, maar daarentegen wel momenten met versterkte geur ervaren. Van geen van hen zijn kwantitatieve blootstellingsgegevens beschikbaar.
In een tweetal recent uitgevoerde onderzoeken naar de mate van uitwendige TCP blootstelling in het vliegtuig was de gemiddelde luchtconcentratie 6.9 ng/m3 en maximale waarde van 155 ng/m3(2) en bij Denola et al (4) werd een maximale waarde van 51.3µg/m3 gemeten terwijl in het gros van de samples de concentratie beneden detectielimiet van 1.5µg/m3 in deze studie bleef. TCP wordt ook in veegmonsters van oppervlakken in cockpit en cabine aangetroffen. (2, 5) Dit duidt op neerslaan van TCP en biedt daardoor ook de mogelijkheid van direct huidcontact waaruit TCP opname kan ontstaan. Uit deze studies kunnen geen gegevens afgeleid worden over de concentraties tijdens fume events, wel zijn de gemeten concentraties niet onverwacht hoger tijdens de start en landingsfase.
Doordat er opname via de luchtwegen en huidcontact mogelijk is, zal biologische monitoring door middel van bepaling van metabolieten van TCP in bijvoorbeeld de urine een beter inzicht kunnen geven in de inwendige blootstelling.
Schindler et al (6) keken naar de uitscheiding van een aantal metabolieten van organofosfaten in ruim 300 urinemonsters van piloten en cabine medewerkers, die tijdens hun vlucht een fume event of toegenomen geur hadden gerapporteerd. Geen van de monsters bevatte detecteerbare hoeveelheid metabolieten van TOCP en slechts eenmaal waren metabolieten van m-en p-

tricresylfosfaat detecteerbaar. De concentraties van metabolieten van een aantal andere organofosfaten (TBP, TCEP,TPP) afkomstig uit de hydraulische olie of van in het vliegtuig toegepaste vlamvertragers waren significant hoger dan in monsters van niet blootgestelde mensen uit de algemene bevolking.
In een ander onderzoek bij onderhoudstechnici van vliegtuigen zagen Schindler et al (7) significant hogere waarden van metabolieten van tributylfosfaat (TBP), in de urine vergeleken met die van een controlegroep uit de algemene bevolking, maar ook bij hen geen detecteerbare waarden van TCP metabolieten.
Beide studies wijzen wel op werkgerelateerde organofosfaatblootstelling, maar geven geen aanwijzingen dat er sprake zou zijn van een niveau waarbij nadelige gezondheidseffecten verwacht zouden kunnen worden.
Een stap verder is het meten van de mate van binding van de actieve metaboliet van TCP aan (adductvorming) en daardoor remming van butyrylcholinesterase. In een groep van 12 passagiers bleek die bij 6 van hen meetbaar te zijn maar liet bij hen maar een beperkte mate van adductvorming zien (0.05-3%). (8)
De tot nu toe verrichtte metingen wijzen in de richting van erg lage organofosfaat( OP) en in het bijzonder TCP blootstelling.
Crump et al (3) hebben tijdens een 100-tal vluchten niet alleen TCP metingen verricht, maar ook concentraties gemeten van een aantal andere contaminanten zoals CO en vluchtige organische verbindingen (VOC's). Tijdens de vluchten deed zich geen fume event voor. De gemeten waarden van zowel de TCP's als andere verbindingen lieten geen overschrijdingen van op dit moment gehanteerde grenswaarden zien. Hiermee is nog niet de vraag beantwoord of van een gecombineerde blootstelling -ook al is zij aan de afzonderlijke componenten erg laag en speelt zij zich verder af in een situatie met verlaagde luchtdruk-,toch geen neurotoxisch effect zou kunnen uitgaan. (25)
In haar recent verschenen rapport over TCP's in de cabinelucht van vliegtuigen, geeft het RIVM een overzicht van het verrichtte blootstellingsonderzoek met betrekking tot de TCP's (31).
Het rapport stelt vast dat er met betrekking tot een aantal TCP isomeren nog onvoldoende meetgegevens zijn en dat verder onderzoek noodzakelijk is naar de evaluatie van gezondheidskundige grenswaarden voor de diverse TCP isomeren. Dit dan in het bijzonder in relatie tot geconstateerde verschillen in individuele gevoeligheid voor deze groep verbindingen.

***Conclusie stap 3***

De in een aantal onderzoeken gemeten blootstelling aan TCP's en andere contaminanten in bleed-air lijkt te laag om neurotoxische effecten te veroorzaken. Daar dient echter bij opgemerkt te worden dat onvoldoende duidelijk is of op dit moment gehanteerde grenswaarden wel bescherming bieden tegen het optreden van neurotoxische effecten bij blootstelling aan bepaalde TCP isomeren. Er zijn verder onvoldoende waarnemingen van metingen tijdens fume events. Tevens is nog onvoldoende duidelijk over het effect van gecombineerde blootstelling aan de verschillende stoffen in een situatie met verlaagde luchtdruk.

***Stap 4. Zijn andere verklaringen mogelijk?***

- *Differentiaal diagnostische overwegingen*

Het aspecifieke en brede karakter van de klachten zorgt voor een duidelijke overlap met syndromen van onverklaarde lichamelijke klachten (SOLK) zoals het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), Sick Building Syndroom (SBS) en multiple chemische overgevoeligheid (MCS). (11,26,27). Het doet de

vraag rijzen of het optreden resp. verergeren van een aantal klachten zoals de buikklachten en andere vegetatieve klachten betrekkelijk kort na het begin van de vlucht niet eerder het gevolg is van conditionering die leidt tot sensitisatie voor bepaalde prikkels (26,27) dan dat dit een uiting van toxiciteit is. Het kan dan om diverse geurprikkels en andere vormen van irritatie gaan door bijvoorbeeld droge lucht, waar ook passagiers regelmatig last van ondervinden tijdens een vlucht.
In relatie tot SOLK is het van belang op te merken dat hierbij ook regelmatig bij het NPO geringe aspecifieke afwijkingen worden gevonden, zonder dat er van een stoornis kan worden gesproken (16).

- *Blootstelling buiten het werk*

Er zijn bij de onderzochte medewerkers anamnestisch geen aanwijzingen voor relevante blootstelling aan neurotoxische verbindingen buiten het werk.

- *Verhoogde individuele gevoeligheid*

Genetische verschillen door polymorfismen voor enzymen verantwoordelijk voor de toxificatie (oxidatie via cytochroom P450 enzymen) en detoxificatie (hydrolyse door Paroxanase(PON1)) van organofosfaten kunnen leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor de toxische effecten zeker wanneer er sprake is van een combinatie die zorgt voor versnelde toxificatie en vertraagde detoxificatie. (28,29) Bij de vier personen waarvan het resultaat bekend is van genetisch onderzoek hebben vier het genotype voor een vertraagde detoxificatie en bij één van hen ging dit samen met het genotype voor versnelde toxificatie. Of dit bij hen ook daadwerkelijk sneller leidt tot toxische effecten zal mede bepaald worden door het niveau van de blootstelling.
Zo zagen Albers et al (21) in hun onderzoek bij medewerkers van een pesticidenproducerend bedrijf geen modificatie van de activiteit van het butyrylcholinesterase (BuChE), een effectmarker van organofosfaat blootstelling, door het PON1 genotype. Verder berekenden de Ree et al (32) dat ook de genetisch gezien meest gevoelige personen bij de door Houtzager et al (2) gemeten TCP waarden een factor $10^4$ onder het niveau blijven waarbij bij hen effecten verwacht zouden kunnen worden. Zij sluiten echter niet uit dat dit wel het geval zou kunnen zijn bij fume events.

***Conclusie stap 4***

Het brede scala aan aspecifieke klachten zonder duidelijke objectieve afwijkingen bij de onderzochte medewerkers zorgt voor overlap met bekende syndromen van lichamelijk onverklaarde klachten (SOLK). Deze klachten zouden dan het gevolg zijn van conditionering en niet zozeer een uiting zijn van toxiciteit.
In relatie tot organofosfaat blootstelling is het wel van belang op te merken dat er bij vier van de daarop onderzochte medewerkers aanwijzingen zijn voor genetisch verhoogde gevoeligheid voor organofosfaten.

***Stap 5. Conclusies over de relatie met het werk***

Het geheel van de gegevens overziend is er onvoldoende bewijs om bij de onderzochte groep luchtvaartmedewerkers te spreken van een beroepsziekte veroorzaakt door blootstelling aan TCP in de lucht van de cockpit en cabine. Dit valt enerzijds toe te schrijven aan het feit dat er bij geen van hen sprake is van een klinisch objectiveerbare aandoening en er anderzijds uit het in de literatuur gerapporteerd blootstellingsonderzoek onvoldoende aanwijzingen komen voor een zodanig niveau van blootstelling dat dit zou kunnen leiden tot functiestoornissen van het centrale zenuwstelsel.

Doordat men op het moment van het verrichten van het neuropsychologisch onderzoek al meerdere maanden niet meer had gevlogen, is het in theorie mogelijk dat dan acute en reversibele effecten van de blootstelling op de cognitieve functies gemist zijn. Verder was ook geen vergelijking mogelijk met NPO onderzoek verricht voor aanvang van de blootstelling. Daarmee zou men wellicht aanwijzingen hebben kunnen krijgen over de aanwezigheid van een versnelde afname van cognitieve functies.
Bij vier van de daarop onderzochte personen zijn aanwijzingen voor een genetisch bepaalde verhoogde gevoeligheid voor blootstelling aan TCP.

Op dit moment is onvoldoende duidelijk of thans gehanteerde grenswaarden wel voldoende bescherming bieden tegen het optreden van neurotoxische effecten bij blootstelling aan bepaalde TCP isomeren.
Uit de geraadpleegde literatuur komen onvoldoende aanwijzingen dat het niveau van blootstelling aan andere neurotoxische stoffen zoals CO en VOC's voldoende hoog is om klachten te veroorzaken.

Bij een aantal van de onderzochte luchtvaartmedewerkers is er wel sprake is van gezondheidsklachten die getriggerd worden door aanwezigheid in het vliegtuig. Maar het is de vraag of het optreden van deze subjectieve klachten niet eerder is toe te schrijven aan conditionering voor bepaalde prikkels in de lucht van het vliegtuig dan dat zij een uiting zijn van toxiciteit van een of meer van de contaminanten in de lucht van de cockpit en cabine zoals dit vaker gezien wordt bij somatisch onverklaarde lichamelijke klachten (SOLK).

## Slotopmerkingen

Hoewel er bij de door ons onderzochte groep luchtvaartmedewerkers onvoldoende aanwijzingen zijn om te kunnen spreken van een beroepsziekte, wil dit niet zeggen dat er voldoende zekerheid is om te kunnen concluderen dat beroepsmatige blootstelling aan contaminanten in de bleed-air niet leidt tot een verhoogd risico op neurotoxische schade.
De naar voren komende verschillen van luchtvaartmedewerkers met werkgerelateerde gezondheidsklachten ten opzichte van een controlepopulatie op het gebied van scores bij het NPO(14), de spiegels van antilichamen tegen een aantal herseneiwitten (9) en bevindingen bij MRI-onderzoek van de hersenen (10) geven voeding aan de veronderstelling dat deze verschillen uiting van neurotoxiciteit kunnen zijn. De studies zijn echter verricht bij geselecteerde patiëntengroepen, vermelden geen expositiegegevens en geven daarmee ook geen inzicht in dosis-response relaties. Zij laten dan ook niet toe dat conclusies getrokken worden over een oorzakelijk verband met de aanwezigheid van neurotoxische stoffen in de lucht van het vliegtuig, maar geven wel aanleiding tot zorg. Zeker wanneer men daarbij bedenkt dat het nog onvoldoende duidelijk is of op dit moment gehanteerde grenswaarden wel voldoende bescherming bieden tegen het optreden van neurotoxische effecten bij blootstelling aan bepaalde TCP isomeren.
Eveneens bestaat er onduidelijkheid over het effect van gecombineerde weliswaar lage blootstelling aan de verschillende neurotoxische stoffen in een situatie met verlaagde luchtdruk (25,31).

## Aanbeveling voor verder onderzoek

Het antwoord op de vraag “Aerotoxic syndroom (ATS). Feit of fabel?”(1) zal niet gegeven kunnen worden via  het type patiëntenstudies zoals die tot nu toe verricht zijn. Het al dan niet aanwezig zijn van een oorzakelijk verband, kan pas zichtbaar gemaakt worden aan de hand van een prospectief cohort onderzoek bij luchtvaartmedewerkers. Hierbij moeten longitudinaal, dat wil zeggen over meerdere jaren, bij een groep luchtvaartmedewerkers gegevens worden verzameld van zowel gezondheidsklachten,relevante orgaanfuncties zoals het NPO en spiegels van antilichamen tegen herseneiwitten als van hun uitwendige (omgevingsmetingen) en inwendige blootstelling (biologische (effect) monitoring) aan contaminanten, en dan in het bijzonder TCP’s, van de lucht in het vliegtuig. De gezondheidsgegevens en dan vooral de veranderingen die in de tijd optreden, moeten vergeleken worden  met die van een passende controlegroep.
Opzet en uitvoering  van zo’n cohortonderzoek zal internationale samenwerking vereisen.

**Literatuur**


1. De Graaf LJ, Hageman G, Gouders BCM, Mulder MFA. Het aerotoxisch syndroom: Feit of fabel? *Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A6912*
2. Houtzager MMG, Havermans JGBA, Bos JGH. Onderzoek naar aanwezigheid en concentratie van tricresylfosfaten in de cockpits van KLM Boeing 737 toestellen tijdens normale operationele condities *TNO rapport 2013 R11976*
3. Crump D, Harrison P, Walton C. Aircraft Cabin Air Sampling Study. Part 1 Final Report. Cranfield University, Cranfield Ref no YE29016V Cranfield UK 2011
4. Denola G, Hanhela PJ, Mazurek W. Determination of Tricresyl Phosphate air contamination in aircraft. *Ann Occup Hyg 2011; 55:710-722*
5. Solbu K et al. Organophosphates in aircraft cabin and cockpit air. Method development and measurements of contaminants. *J Environ Mon 2011;13: 1393-1403*
6. Schindler BK et al. Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Arch Toxicol 2013;87:645-648*
7. Schindler BK, Koslitz St, Weiss T, Broding HC, Brüning Th, Bünger J. Exposure of aircraft maintenance technicians to organophosphates from hydraulic fluids and turbine oils: A pilot study. *Int J Hyg and Environ Health 2014;217:34-37*
8. Liyasova M et al. Exposure to tri-o-cresyl phosphate detected in jet airplane passengers. *Toxicology and Applied Pharmacology 2011;256:337-347*
9. Abou-Donia MB, Abou-Donia MM, Elmasry EM, Monro JA, Mulder MFA. Autoantobodies to nervous system-specific proteins are elevated in sera of flight crew members: Biomarkers for nervous system injury. *J Toxicol Environ Health 2013;376:363-380*
10. Reneman L,Schagen S, Mulder M, Mutsaerts H,Hageman G. de Ruiter MB. Cognitive impairment and associated loss in brain white microstructure in aircrew members exposed to engine oil fumes. *Submitted*
11. Bollen M et al. Contamination of aircraft cabin air by bleed air. A review of the evidence. Expert Panel on Aircraft Air Safety. *Australian Civil Aviation Safety Authority ( CASA) 2010*
12. De Graaf LJ. Olielekkage in vliegtuigen: Schadelijke gevolgen voor piloten? *Scriptie in het kader van Stage Wetenschap M3 MST 2011*
13. Laan G van der, Pal TM, Bruynzeel DP. Beroepsziekten in de praktijk. Tweede druk. Elsevier Gezondheidszorg. Amsterdam 2010.
14. Mackenzie Ross S Cognitive functions following exposure to contaminated air in commercial aircrafts: A case series of 27 pilots seen for clinical purposes. *Journal of Nutrinional and Environmental Medicine 2008;17:111-126*
15. Cox L,Michaelis S. A survey of health symptoms in BAe 146 aircrew. *Journal of Occupational Health and Safety- Australia and New Zeeland 2002;18:305-312*
16. Binder LM, Campbell KA. Medically unexplained symptoms and neuropsychological assessment. J *Clin Exp Neuropsychology 2004;26:369-392*
17. Zhang Z et al. Human traumatic brain injury induces autoantobody response aganinst glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *Plos One 2014;Mar 25;9(3):e92689*
18. Evans HL. Markers of neurotoxicity: From behavior to autoantibodies against brain proteins. *Clin Chem 1995;41:1874-1881*
19. El-Fawal HA, Waterman SJ, De Feo A, Shamy MY. Neuroimmunotoxicology: Humoral assessment of neurotoxicity and autoimmune mechanisms. *Environ Health Perspect 199;107S5:767-775*

20. Lu X, Liang R, Jia Z, Wang H, Pan B, Zhang Q, Niu Q. Cognitive disorders and Tau-protein expression among retired aluminium smelting workers. *JOEM 2014;56:155-160*
21. El-Fawal HA, McCain WC. Antobodies to neural proteins in organophasphates-induced delayed neuropathy (OPIDN) and its amelioration. *Neurotoxicol Teratol 2008;30:161-166*
22. Chen Y. Organophosphate- induced brain damage: mechnisms, neuropsychiatric and neurological consequences and potential therapeutic strategies. *Neurotoxicology 2012;33:391-400*
23. Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides. State of the Art. *Neurotoxicology 2003;24:577-591*
24. Blance- Lapierre A et al. Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: Results from PHYTTONER study. *Am J Epidemiology 2013;177:1086-1096*
25. De Boer J, Antelo A, vd Veen I, Brandsma S, Lammertse N. Tricresyl phospate and the aerotoxic syndrome of flight crew members. Current gaps in knowledge. *Chemosphere 2014http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.015:*
26. Maassen H. De Olifant en de blinde. Functioneel somatische klachten vormen één syndroom. *Medisch Contact 2000;55:608-610*
27. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation. *Journal of Psychosomatic Research 2004;56:445-448*
28. Bernal-Hernandez YY et al. Paraoxonase 1 and its relationship with pesticide biomarkers in indigenous Mexican Farmworkers. *JOEM 2014;56:281-290*
29. Mutch E, Williams FM. Diazinon, chlorpyrifos and parathion are metabolised by multiple cytochromes P450 in human liver. *Toxicology 2006;224:22-32*
30. Albers JW, Garabrant DH, Berent St, Richardson RJ. Paraoxonase status and plasma butyrylcholinesterase activity in chlorpyrifos manufacturing workers. *J Exp Science and Environmental Med 2010;20:79-89*
31. van Kesteren PCE et al. TCP's in cabinelucht van vliegtuigen Voortgangsrapportage voorjaar 2014 *RIVM Briefrapport 330002001/2014*
32. De Ree H, van den Berg M, Brand T, Mulder GJ, Simons R,Veldhuijsen van Zanten B, Westerink RHS. Health risk assessment of exposure to Tricresyl Phosphates (TCPs) in aircraft: A commentary. *Neurotoxicology 2014:http//dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2014.08.011*